

■ Revues générales

De nouvelles recommandations européennes EORTC pour le traitement du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary

RÉSUMÉ : Les lymphomes T cutanés représentent un groupe de lymphomes rares pour lesquels il existe peu de traitements reconnus. En 2022, ont été publiées des recommandations actualisées de l'ISCL (*International Society for Cutaneous Lymphoma*), de l'USCLC (*United States Cutaneous Lymphoma Consortium*) et de l'EORTC (*European Organisation for the Treatment of Cancers*) pour l'évaluation et la stadification des lymphomes cutanés.

Une actualisation des recommandations européennes EORTC pour la prise en charge du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary vient d'être publiée. Au cours des dernières années, plusieurs traitements ont été approuvés en Europe et aux États-Unis. Une étude prospective randomisée a montré l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches.



M. BAGOT

Service de Dermatologie, Université Paris Cité, Inserm U976, PARIS.

Les lymphomes T cutanés représentent un groupe de lymphomes rares pour lesquels il existe peu de traitements reconnus. Il existe actuellement de nombreux protocoles d'évaluation de nouvelles molécules qui permettent d'espérer une révolution de la prise en charge de ces maladies dans les prochaines années. L'évaluation de ces nouveaux traitements doit se faire avec des critères précis et internationalement reconnus. En 2022, ont été publiées des recommandations actualisées de l'ISCL (*International Society for Cutaneous Lymphoma*), de l'USCLC (*United States Cutaneous Lymphoma Consortium*) et de l'EORTC (*European Organisation for the Treatment of Cancers*) pour l'évaluation et la stadification des lymphomes cutanés, globale et dans les différents compartiments (peau, ganglions, sang, viscères) et pour l'élaboration de protocoles d'essais thérapeutiques [1].

Des recommandations européennes EORTC pour la prise en charge du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary ont été publiées en 2017 [2]. 6 ans plus tard, une actualisation de ces recommandations était nécessaire. De nouvelles recommandations viennent de paraître en 2023 [3]. Dans cette revue, nous nous focaliserons sur les nouveaux traitements qui sont devenus disponibles et sur les nouveaux concepts de traitement.

■ Gel de chlorméthine : un nouveau traitement topique

La chlorméthine est un agent alkylant utilisé depuis longtemps en France en solution aqueuse. Un gel de chlorméthine a fait l'objet d'une étude multicentrique aux États-Unis qui a montré la non-infériorité de cette forme gel par rapport à la chlorméthine diluée dans

Revue générale

l'Aquaphor et utilisée jusque-là [4]. Cette étude a permis l'approbation de ce gel aux États-Unis sous le nom de Valchlor et, en Europe, sous le nom de Ledaga.

Le produit n'est pas absorbé, ce qui permet de l'associer à des traitements systémiques aux stades avancés [5]. L'association à des corticostéroïdes permet de diminuer les possibles réactions d'irritation. Cependant, en cas de survenue de réactions d'irritation, il est possible, après leur disparition, d'essayer de reprendre les applications sur une zone plus localisée et de manière plus espacée. Les études évaluant l'efficacité à long terme mettent en évidence une augmentation d'efficacité au cours des premiers mois avec un pic à 10 mois [6, 7]. Après obtention d'une rémission complète, on peut, soit interrompre les applications et les reprendre en cas de rechute, soit maintenir l'effet par des applications plus espacées.

Peginterféron

Les interférons alpha-2a et alpha-2b sont utilisés depuis de nombreuses années pour le traitement des lymphomes T cutanés. Ces deux types d'interférons ont été retirés du marché et ne sont plus disponibles. Ils peuvent être remplacés par l'interféron pegylé alpha-2a qui est aussi efficace et mieux toléré. Les injections sont hebdomadaires, à la posologie de 90 à 180 microgrammes.

Deux nouveaux anticorps monoclonaux approuvés au cours des dernières années pour le traitement des lymphomes T cutanés

1. Le brentuximab vedotin

C'est un anticorps anti-CD30 couplé à la monométhyl auristatine. Il a été approuvé à la suite de l'étude internationale multicentrique randomisée de phase III ALCANZA, démontrant sa supériorité

sur les traitements classiques des lymphomes T cutanés, méthotrexate et bexarotène. Le critère de jugement était le taux de réponse globale durant au moins 4 mois (ORR4 ; *Overall Response Rate* 4) [8]. Ce traitement est indiqué pour les lymphomes T cutanés exprimant CD30 après échec d'au moins une ligne de traitement systémique. Cette indication comprend les mycosis fongoïdes exprimant CD30 et les lymphomes T anaplasiques CD30. Il a néanmoins été montré que le brentuximab vedotin peut également être très efficace dans des cas de lymphomes n'exprimant pas CD30, en particulier dans les syndromes de Sézary. Ce fait peut être expliqué, d'une part, par une faible sensibilité des immunomarquages et, d'autre part, par un effet sur le microenvironnement tumoral. Les perfusions ont lieu toutes les 3 semaines à la posologie de 1,8 mg/m². L'effet secondaire le plus fréquent est la survenue de neuropathies, d'abord sensibles puis motrices, imposant souvent l'arrêt du traitement. Ce traitement ne peut donc pas être poursuivi pendant de nombreux mois. Il est très efficace chez les malades présentant des tumeurs avec transformation à grandes cellules. Il est également très utile pour induire des rémissions complètes avant allogreffe de moëlle et pour traiter d'éventuelles rechutes après greffe.

2. Le mogamulizumab

C'est un anticorps défucosylé humanisé dirigé contre la molécule CCR4, exprimée par les lymphocytes ayant un tropisme cutané et par les lymphocytes T régulateurs. Cet anticorps a été approuvé à la suite de l'étude internationale multicentrique, randomisée, de phase III, MAVORIC, démontrant la nette supériorité du mogamulizumab sur le vorinostat, un inhibiteur d'histone déacétylase approuvé seulement aux États-Unis [9]. Cette étude avait inclus 372 patients ayant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary. Le mogamulizumab a induit une meilleure survie sans progression de la maladie et un meilleur taux de réponse. L'efficacité est supérieure chez les malades

érythrodermiques ayant une atteinte sanguine. Certains malades présentent des rémissions prolongées, même après arrêt du traitement [10, 11]. Le mogamulizumab est indiqué chez les malades ayant un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary après échec d'au moins un traitement systémique. Le mogamulizumab peut induire de nombreuses réactions auto-immunes : vitiligo, pelade, hépatite auto-immune, uvéite, myocardite. Ces réactions sont attribuées à la destruction des lymphocytes T régulateurs.

Les réactions les plus fréquentes sont des toxidermies (RAM ; rashs associés au mogamulizumab). Ces RAM doivent être différenciés d'une rechute du lymphome. L'aspect clinique réalise souvent des plaques érythémateuses prédominant sur la tête et le cou [12]. L'aspect histologique est variable mais souvent granulomateux. Les arguments en faveur du RAM sont la diminution des lymphocytes CD4 et l'augmentation des lymphocytes CD8 et des macrophages, et la disparition du clone T tumoral dans la peau et le sang. De manière intéressante, la survenue d'un RAM est associée à une meilleure survie [13]. Le RAM est associé à une reprogrammation du système immunitaire avec apparition d'une réaction macrophagique et recrutement dans la peau de lymphocytes T non tumoraux [14].

Autres anticorps monoclonaux en évaluation

1. Anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1

Plusieurs études ont évalué l'efficacité des anticorps anti-PD1 et anti-PD-L1 dans les lymphomes T cutanés. Ces études ont montré des réponses parfois durables chez 30 à 40 % des malades. D'autres malades ont présenté une hyper progression avec aggravation rapide de leur maladie. Il n'existe actuellement aucun moyen de déterminer, avant le traitement, s'il va induire une amélioration ou une aggravation. Le challenge est actuellement de trouver des marqueurs biolo-

giques qui permettraient d'identifier les malades bon répondeurs chez lesquels ce traitement pourrait être bénéfique.

2. Lacutamab

Le lacutamab est un anticorps “*first-in-class*” “*first-in-human*” dirigé contre la molécule CD158k/KIR3DL2, un récepteur NK inhibiteur exprimé par la majorité des lymphomes T cutanés. Une étude de phase I internationale multicentrique chez des malades ayant un syndrome de Sézary a montré une efficacité très intéressante et une très faible toxicité [15]. Cette étude a permis la désignation de cet anticorps comme médicament orphelin pour le traitement des lymphomes T cutanés par l'EMA (*European Medical Agency*) et la FDA (*Food and Drug Administration*). Ce nouvel anticorps thérapeutique a, en outre, obtenu la désignation PRIME (EMA) et *Fast Track* (FDA) pour les patients atteints de syndrome de Sézary ayant reçu au moins deux thérapies systémiques antérieures, permettant le développement accéléré de ce traitement. L'étude internationale multicentrique TELLOMAK de phase II a évalué l'efficacité et la tolérance du lacutamab dans des cohortes de malades ayant un syndrome de Sézary ou un mycosis fongoïde exprimant, ou non, la cible. Le recrutement de tous les bras de cette étude est terminé, permettant une analyse des résultats de ce traitement très prometteur au cours des prochains mois.

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Il n'existe actuellement aucun traitement ayant démontré un effet curatif à long terme des lymphomes T cutanés, en dehors de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La réalisation de cette procédure thérapeutique nécessite que le patient soit âgé de < 70 ans, qu'il n'ait pas d'importantes comorbidités, qu'il ait été possible d'induire une rémission complète ou quasi-complète et qu'il ait été possible d'identifier un

donneur compatible, idéalement dans la fratrie ou sur un fichier de donneurs potentiels. Néanmoins, l'allogreffe est source de mortalité et de morbidités liées à la procédure non négligeables, à court et plus long termes, avec l'induction possible de réactions du greffon contre l'hôte (GVH) très invalidantes. Afin d'évaluer l'effet bénéfique, ou non, de l'allogreffe de cellules souches pour les lymphomes T cutanés avancés, une étude prospective conjointe a été réalisée par le Groupe français d'étude des lymphomes cutanés et la Société française de greffe de moëlle et thérapie cellulaire. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique randomisée qui a inclus 99 patients dans 17 centres français entre juin 2016 et mars 2022. Un score de propensité a permis d'assurer la comparabilité des deux groupes. Les résultats de cette étude, publiés en 2023 dans le *Lancet*, ont clairement montré que la survie sans progression et la qualité de vie étaient meilleures dans le groupe de malades greffés [16]. Ce travail collaboratif important démontre clairement l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le

POINTS FORTS

- Le gel de chlorméthine est un traitement local approuvé pour le traitement des mycosis fongoïdes au stade précoce et au stade avancé, en association avec un traitement systémique.
- Le brentuximab vedotin est un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé approuvé pour le traitement des lymphomes T cutanés exprimant CD30 après échec d'un traitement systémique, en particulier les mycosis fongoïdes tumoraux et/ou transformés.
- Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal anti-CCR4 approuvé pour le traitement des lymphomes T cutanés après échec d'un traitement systémique, en particulier les lymphomes T érythrodermiques et le syndrome de Sézary.
- Le rash associé au mogamulizumab est un effet secondaire fréquent qui doit être différencié d'une rechute du lymphome et qui représente un facteur de bon pronostic.
- La greffe de cellules souches allogéniques est un traitement très intéressant du mycosis fongoïde avancé et du syndrome de Sézary, qui permet d'améliorer la survie sans rechute et la qualité de vie.

traitement des lymphomes T avancés. Des rechutes du lymphome peuvent être observées sur un mode beaucoup plus indolent qu'avant la greffe.

Traitements associés

Il faut souligner l'importance des traitements symptomatiques dans la prise en charge des malades : antibiotiques dans les cas fréquents d'infections locales ou systémiques, antiprurigineux, traitements associés à l'immunosuppression. Les lymphomes T cutanés touchent souvent des patients âgés et l'âge avancé est un facteur de pronostic plus défavorable. Il est en conséquence très important de toujours évaluer les bénéfices et les risques des traitements et de privilégier l'efficacité des traitements mais aussi la qualité de vie des malades.

Traitement d'entretien

Les lymphomes T au stade avancé ont une capacité importante à récidiver. Il

Revue générale

est donc indispensable, après obtention d'une rémission complète ou partielle, de maximiser les chances de maintien de cet effet en prescrivant au malade un traitement d'entretien, en choisissant le plus adapté en fonction de l'histoire de sa maladie. Une étude multicentrique européenne en double aveugle contre placebo est en cours afin d'évaluer l'effet d'un traitement d'entretien du resminostat, un inhibiteur d'histone déacétylase, pour les mycosis fongiques au stade avancé et les syndromes de Sézary (RESMAIN Study, NCT02953301).

BIBLIOGRAPHIE

1. OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R *et al.* Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC. *Blood*, 2022;140:419-437.
2. TRAUTINGER F, EDER J, ASSAF C *et al.* European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*, 2017;77:57-74.
3. LATZKA J, ASSAF C, BAGOT M *et al.* EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome-Update 2023. *Eur J Cancer*, 2023;195:113343.
4. LESSIN SR, DUVIC M, GUITART J *et al.* Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0,02 %, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol*, 2013;149:25-32.
5. QUERFELD C, GESKIN LJ, KIM EJ *et al.* Lack of systemic absorption of topical mechlorethamine gel in patients with mycosis fungoides cutaneous t-cell lymphoma. *J Invest Dermatol*, 2021;141:1601-1604.e2.
6. QUERFELD C, SCARISBRICK JJ, ASSAF C *et al.* Post hoc analysis of a randomized, controlled, phase 2 study to assess response rates with chlormethine/mechlorethamine gel in patients with stage IA-IIA mycosis fungoides. *Dermatology*, 2022;238:347-357.
7. GESKIN LJ, ANGELLO JT, BAGOT M *et al.* Evaluating response trends of chlormethine/mechlorethamine gel in patients with stage I-IIA mycosis fungoides: analysis of individual patient data from a randomized controlled phase II study to facilitate optimal treatment experiences. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023;S2152-2650:00280-X.
8. PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM *et al.* Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*, 2017;390:555-566.
9. KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L *et al.* Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2018;19:1192-1204.
10. KIM YH, KHODADOUST M, DE MASSON A *et al.* Patient characteristics of long-term responders to mogamulizumab: results from the MAVORIC. *Eur J Cancer*, 2021;156:S48-S49.
11. BAGOT M, DALLE S, SOKOL L *et al.* Long-term disease control and safety with the anti-CCR4 antibody mogamulizumab: Post-hoc analyses from the MAVORIC trial of patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*, 2022;3:e15634.
12. WANG J, DE MASSON A, RAM-WOLFF C *et al.* Granulomatous rash associated with mogamulizumab mimicking mycosis fungoides: a case series. *Eur J Cancer*, 2021;156:S49.
13. DE MASSON A, DARBORD D, DOBOS G *et al.* Macrophage-derived CXCL9 and CXCL11, T-cell skin homing and disease control in mogamulizumab-treated CTCL patients. *Blood*, 2022;139:1820-1832.
14. ROELENS M, DE MASSON A, ANDRILLON A *et al.* Mogamulizumab induces long-term immune restoration and reshapes tumour heterogeneity in Sézary syndrome. *Br J Dermatol*, 2022;186:1010-1025.
15. BAGOT M, PORCU P, MARIE-CARDINE A *et al.* IPH4102, a first-in-class anti-KIR3DL2 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma: an international, first-in-human, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol*, 2019;20:1160-1170.
16. DE MASSON A, BEYLOT-BARRY M, RAM-WOLFF C *et al.* Allogeneic transplantation in advanced cutaneous T-cell lymphomas (CUTALLO): a propensity score matched controlled prospective study. *Lancet*, 2023;401:1941-1950.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants :
Bureaux scientifiques Innate Pharma, Kyowa Kirin, Recordati, Takeda.